



Comparison between the effects of L-Carnitine and Acetyl-L-Carnitine on myocardial infarction size in ischemic heart

Moslem Najafi^{1*}, Saba Ghaffary², Elnaz Shaseb², Tahereh Eteraf Oskouei³

1. Dept. Pharmacology, School of Pharmacy and Research Center for Pharmaceutical Nanotechnology, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

2. Dept. Pharmacology, School of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

3. School of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

Received: 29 May 2010

Accepted: 29 Aug 2010

Abstract

Introduction: In the present study, potential differences between the effects of L-carnitine (LC) and acetyl-L-carnitine (ALC) on ischemia/reperfusion (I/R)-induced myocardial infarction size were investigated.

Methods: Male Wistar rats were randomly divided into five groups and then anesthetized by sodium pentobarbital. Hearts of the animals were removed and quickly mounted on a Langendorff apparatus and perfused under constant pressure by a modified Krebs-Henseleit (K/H) solution. The hearts were perfused during 30 min regional ischemia followed by 120 min reperfusion by normal K/H solution (as control) or enriched solution with 1.5 and 3 mM LC (groups 2 and 3) or ALC (groups 4 and 5). At the end of the reperfusion cycle, 0.25 % Evans blue solution was infused to stain the non-ischemic area, then the hearts were cut into slices and incubated by triphenyltetrazolium chloride solution and fixed by formalin. The infarction size was determined by using a computerized planimetry package.

Results: The infarct size after perfusion of isolated hearts with 1.5 (26±4.5%) and 3 mM LC (20±4 %) showed a significant reduction compared to the control value (45.6±3.4 %, P<0.01 and P<0.001, respectively). The same concentrations of ALC significantly lowered myocardial infarction size to 23.8±4 % (P<0.01) and 15.8±2.9 % (P<0.001), respectively. When the effects of similar concentrations of LC and ALC on the infarction size were compared, there was no statistically significant difference (p>0.05). Among the potential protective mechanisms of the agents, increase of glucose oxidation, reduction of lactate production, toxic fatty acid metabolites and removing free radicals from the myocytes seem to be more relevant.

Conclusion: The results of this study demonstrated the protective effects of LC and ALC against I/R injuries by reduction of infarct size in isolated rat hearts without any important difference between the agents.

Key words: L-carnitine, Acetyl-L-carnitine, Infarction size, Isolated heart, Rat

*Corresponding author e-mail: najafimoslem@yahoo.com

Available online at: www.phypha.ir/ppj

مقایسه اثرات محافظتی ال-کارنیتین و استیل ال-کارنیتین بر روی اندازه انفارکت قلب ایسکمیک

مسلم نجفی^{۱*}، صبا غفاری^۲، الناز شاسب^۲، طاهره اعتراف اسکویی^۳

۱. گروه فارماکولوژی دانشکده داروسازی و مرکز تحقیقات نانو تکنولوژی دارویی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز

۲. گروه فارماکولوژی دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز

۳. دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز

پذیرش: ۷ شهریور ۸۹

دریافت: ۸ خرداد ۸۹

چکیده

مقدمه: در مطالعه حاضر، اثرات ال-کارنیتین (LC) و استیل ال-کارنیتین (ALC) بر اندازه انفارکت ناشی از ایسکمی - پرفیوژن مجدد (I/R) مقایسه شدند. **روش‌ها:** موشهای صحرایی به ۵ گروه تقسیم شده و بدنال بیهوشی با پنتوباریتال سدیم قلب آنها جدا شده و به دستگاه لانگندورف متصل گردید. موشهای گروه کنترل طی ۳۰ دقیقه ایسکمی ناحیه ای و ۱۲۰ دقیقه پرفیوژن مجدد محلول کربس معمولی و گروههای درمان، کربس حاوی غلظتهای ۱/۵ و ۳ mM از داروی LC یا ALC دریافت داشتند. در انتهای پرفیوژن مجدد، نمونه‌ها به منظور تفکیک مناطق غیر ایسکمیک با اوانس بلو رنگ آمیزی شده و متعاقب آنکوباسیون با تری فنیل تترازولیوم کلراید و ثابت کردن در فرمالین جهت تعیین اندازه انفارکت بروش پلانیمتری کامپیوتری بکار رفتند.

یافته‌ها: اندازه انفارکت گروه کنترل $45/6 \pm 3/4$ درصد بود اما در گروههای تحت درمان با غلظتهای ۱/۵ و ۳ mM LC بترتیب به $26 \pm 4/5$ ($P < 0.01$) و 20 ± 4 درصد کاهش یافت ($P < 0.001$). در گروههای دریافت کننده ALC نیز کاهش معنی داری در اندازه انفارکت مشاهده شد بطوریکه غلظتهای ۱/۵ و ۳ mM آن اندازه انفارکت را بترتیب به $23/8 \pm 4$ ($P < 0.01$) و $15/8 \pm 2/9$ درصد کاهش دادند ($P < 0.001$). مقایسه اثرات غلظتهای یکسان دو دارو تفاوت معنی داری نشان نداد ($P > 0.05$). احتمالاً در ایجاد اثرات محافظتی فوق، افزایش متابولیسم گلوکز، کاهش تجمع لاکتات، کاهش تولید متابولیت‌های سمی اسیدهای چرب و حذف رادیکالهای آزاد دخیل باشند. **نتیجه‌گیری:** این مطالعه، اثرات محافظتی نسبتاً یکسان LC و ALC بر علیه آسیبهای ناشی از I/R در قلب ایزوله موش صحرایی را به صورت کاهش اندازه انفارکت نشان داد.

واژه‌های کلیدی: ال-کارنیتین، استیل ال-کارنیتین، اندازه انفارکت، قلب ایزوله، موش صحرایی

مقدمه

زیادی قرار گرفته است [۱۸ و ۱۷ و ۱۵]. اتوموکسییر، رانولازین [۱۵]، ال-کارنیتین (LC) و استیل ال-کارنیتین (ALC) از جمله این عوامل فارماکولوژیک با اثرات متابولیک هستند که در درمان نارسائی قلب و آنژین و سایر بیماری‌های ایسکمیک قلب مطرح می‌باشند [۱۸ و ۱۷].

کارنیتین به عنوان یک ماده بیولوژیک طبیعی در بدن انسان موجود بوده و با تسهیل اکسیداسیون اسیدهای چرب با

در سالیان اخیر استفاده از مواد دارویی با اثرات مهم متابولیک جهت درمان بیماری‌های ایسکمیک قلب مورد توجه

najafimoslem@yahoo.com
www.phypha.ir/ppj

* نویسنده مسئول مکاتبات:
وبگاه مجله:

از غشا را مختل می کنند. همچنین تغییر در متابولیسم لیپیدهای میوکارد موجب تغییر در یکپارچگی کانال های یونی و ناقل ها و نیز فعال شدن مسیرهای پیام رسانی (سیگنالینگ) میشوند. پیک های ثانویه لیپیدی متعددی که در طی ایسکمی - پرفیوژن مجدد (I/R) تولید می شوند منجر به فعال شدن پروتئین کینازها و در نتیجه نسخه برداری ژنی و شروع فرآیند مرگ سلولی می گردند [۲۹ و ۲۲ و ۱۶]. تجویز داروهایی نظیر LC و ALC با مکانیسم هایی که هنوز به خوبی شناخته نشده اند موجب حفظ متابولیسم و بهبود عملکرد قلب در شرایط ایسکمی می شوند [۱۶ و ۶].

در یک مطالعه در سال ۲۰۰۳ میلادی، گزارش شد که تجویز غلظت های ۰/۵ و ۵ میلی مولار ALC و LC در زمان ۱۰ دقیقه قبل از القای ایسکمی کامل (Global Ischemia) قادر به کاستن از وقوع فیبریلاسیون بطنی در موش های صحرایی نبود ولی غلظت ۵ میلی مولار آن ها موجب کاهش اندازه انفارکت گردید [۸]. نتایج مطالعه قبلی ما نیز حاکی از آن است که افزودن LC به داخل محلول کربس به عنوان یک عامل فارماکولوژیک پست کاندیشنینگ از ۱۰ دقیقه قبل از شروع پرفیوژن مجدد تا ۱۰ دقیقه بعد از آن اثرات محافظت قلبی از جمله کاهش میزان اندازه ناحیه انفارکت دارد [۲۳].

علیرغم مطالعات فوق و بر اساس اطلاعات موجود، تاکنون مطالعه مقایسه ای بر روی اثرات محافظتی LC و ALC بر روی اندازه انفارکت ناشی از ایسکمی ناحیه ای (Regional Ischemia) و پرفیوژن مجدد روشن نیست. در مطالعه حاضر، تفاوت های احتمالی موجود میان اثرات تجویز LC و ALC در کل ۳۰ دقیقه ایسکمی ناحیه ای و ۱۲۰ دقیقه پرفیوژن مجدد در قلب ایزوله موش صحرایی بررسی و مقایسه گردیدند.

مواد و روشها

مواد مورد نیاز برای انجام آزمایشات که از شرکت های معتبر تهیه شدند شامل موارد زیر بودند: ALC و LC (شرکت سیگما)، پنتو باربیتال سدیم (شرکت کلا بلژیک)، اوانس بلو و تری فنیل تترازولیم کلراید و مواد بکاررفته در تهیه محلول کربس شامل: کلرید سدیم، بیکربنات سدیم، کلرید پتاسیم، سولفات منیزیم، پتاسیم دی هیدروژن فسفات، D-گلوکز

زنجیره دراز نقش مهمی در تولید انرژی مورد نیاز قلب و برخی از بافت های دیگر دارد [۱۶]. کارنیتین به شکل ال-کارنیتین (LC) به عنوان فرآورده دارویی نیز کاربردهای بالینی متعددی دارد از جمله: اصلاح کمبود کارنیتین در بیماران مبتلا به سندرم خستگی مزمن، بیماران دیالیزی (درمان Post dialysis syndrome)، افزایش تحمل به ورزش در بیماران مبتلا به آنژین صدری، اصلاح ضعف عضلانی و کندی رشد و اختلال در مهارت های حرکتی کودکان و نوزادان نارس، درمان مسمومیت با آنتراسیکلین ها و والپروات سدیم [۲۱ و ۱۱].

استیل ال-کارنیتین (ALC) شکل استیله LC بوده و توسط آنزیم ALC ترانسفراز در مغز، کبد و کلیه سنتز می شود. ALC برداشت استیل کوآ را در طی اکسیداسیون اسیدهای چرب به داخل میتوکندری تسهیل نموده، تولید استیل کوآ را افزایش داده و باعث تحریک سنتز پروتئین و فسفولیپید در غشا می شود [۲]. ALC همانند ترکیب LC نقش مهمی در عملکرد طبیعی میتوکندری دارد و به عنوان یک مولکول انتقال دهنده اسیدهای چرب آزاد و یک گروه مهم دهنده استیل در متابولیسم و بتا اکسیداسیون اسیدهای چرب آزاد عمل می کند [۴ و ۷]. منبع اصلی ذخیره آن در بدن، عضلات اسکلتی و قلبی است [۱۲]. مطالعات نشان داده اند که تجویز مکمل ALC دارای اثرات محافظت کننده عصبی در شرایط ایسکمی مغزی [۲۸]، پیشگیری کننده از آسیب اعصاب محیطی [۳۰] و موثر در درمان بیماری پارکینسون در حیوانات آزمایشگاهی است [۳]. همچنین مصرف آن موجب کاهش علائم ناتوانی ذهنی در سالمندی شده است [۲۷]. به علاوه کاربرد آن در درمان آلزایمر نیز تحت بررسی و تحقیق قرار گرفته است [۱].

ایسکمی میوکارد منجر به کاهش ذخایر کارنیتین قلب و به دنبال آن تجمع متابولیت های سمی اسیدهای چرب در قلب و مهار بتا اکسیداسیون آنها و در نهایت کاهش تولید ATP در میوکارد می گردد. متابولیت های سمی (از جمله آسیل کارنیتین و متابولیت های بتا هیدروکسی آسیل کوآ) اسیدهای چرب اثرات مضر بر بازتوانی میوکارد در طی پرفیوژن مجدد بر جای می گذارند. به علاوه این متابولیت ها به علت ماهیت لیپوفیل خود براحتی موجب آسیب غشا و آنزیم های متصل به غشاء سیتوپلاسمی سلول قلبی می شوند و به دنبال تغییر سیالیت (fluidity) غشاء و یکپارچگی (integrity) آن، انتقال یون ها

پس از بریده شدن به قطعات ۱ الی ۲ میلی متری، با محلول ۱ درصد تری فنیل تترازولیوم کلراید انکوبه شده و در فرمالین ثابت گردیدند. با این رنگ آمیزی، نواحی انفارکتی به صورت رنگ پریده دیده می شوند اما مناطق غیر انفارکتی و زنده به علت انجام واکنش آنزیمی با تری فنیل تترازولیوم کلراید به رنگ قرمز آجری در می آیند [۳۳ و ۲۴ و ۱۴]. در نهایت، درصد نواحی انفارکتی و نواحی غیر انفارکتی و مساحت آن ها با روش پلانیمتری کامپیوتری و با استفاده از دستگاه Data table و نرم افزار Land Calc اندازه گیری شد [۱۴].

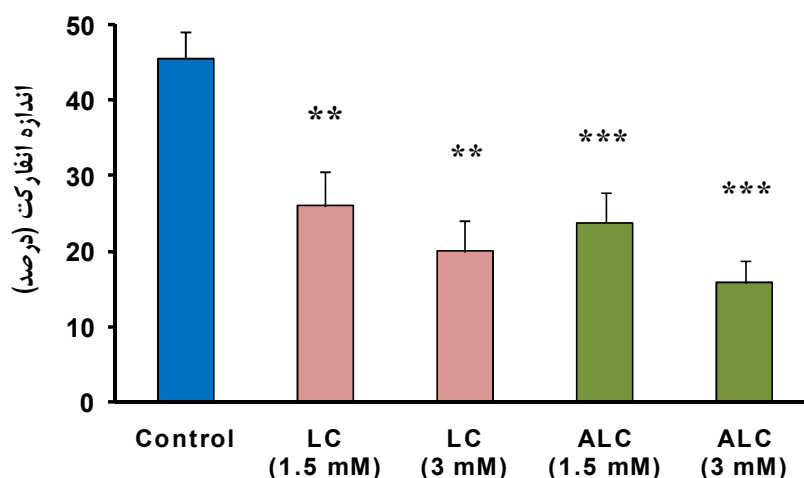
برای تجزیه و تحلیل آماری، کلیه داده ها بصورت Mean±SEM بیان شدند. داده ها به کمک نرم افزار آماری SPSS (نسخه ۹) و با استفاده از آزمون آنالیز واریانس یکطرفه (با پس آزمون LSD) مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت [۲۴]. برای مقایسه اثرات دوزهای یکسان داروها با یکدیگر نیز از تست T مستقل استفاده شد. مقادیر $P < 0.05$ معنی دار تلقی گردید.

یافته ها

نتایج مربوط به گروه کنترل و گروه های دریافت کننده غلظت های ۱/۵ و ۳ میلی مولار LC و ALC بر روی حجم ناحیه در معرض خطر ایسکمی (Risk Zone)، حجم ناحیه انفارکتی و درصد اندازه انفارکت در قلب ایزوله موش های صحرائی در جدول ۱ خلاصه شده اند. همان گونه که در جدول مذکور و شکل ۱ نیز دیده می شود، پرفیوژن غلظت های ۱/۵ و ۳ میلی مولار LC موجب کاهش کاملاً معنی داری در اندازه انفارکت در قلب ایزوله موش های صحرائی گروه های درمان شده در مقایسه با گروه کنترل گردید. اندازه انفارکت در گروه کنترل $45/6 \pm 3/4$ درصد بود اما در گروه تحت درمان با غلظت های ۱/۵ و ۳ میلی مولار LC به ترتیب به $26 \pm 4/5$ ($P < 0.01$) و 20 ± 4 درصد کاهش یافت ($P < 0.001$). همچنین پرفیوژن غلظت های ۱/۵ و ۳ میلی مولار LC، موجب کاهش حجم ناحیه انفارکتی از 210 ± 18 میلی مترمکعب (گروه کنترل) به ترتیب به 121 ± 20 ($P < 0.01$) و 81 ± 15 میلی مترمکعب گردید ($P < 0.001$). از طرف دیگر در گروه های تحت درمان با ALC نیز کاهش آماری معنی داری

وکلرید کلسیم (شرکت مرک).

مطالعه حاضر یک مطالعه تجربی آزمایشگاهی بوده و در گروه فارماکولوژی دانشکده داروسازی تبریز بر روی موش های صحرائی نر آلبینو از نژاد ویستار با محدوده وزنی ۳۳۰-۲۷۰ گرم انجام گرفت. موش های صحرائی در گروه های ۶ تایی در قفس های پلی اتیلنی شفاف استاندارد در شرایط نوری ۱۲ ساعت روشنائی و ۱۲ ساعت تاریکی در دمای معمول آزمایشگاه (22 ± 3 درجه سانتیگراد) نگهداری شدند و تا زمان انجام آزمایش آزادانه به آب و غذای کافی دسترسی داشتند. برای انجام آزمایشات، ابتدا موش های صحرائی به صورت تصادفی به ۵ گروه ۸-۶ عددی شامل گروه کنترل، دو گروه تحت درمان با LC و دو گروه تحت درمان با ALC تقسیم گردیدند. بعد از بیهوش کردن حیوانات با پنتو باربیتال سدیم (50 mg/kg-ip)، قلب آن ها به سرعت ایزوله گردیده و با اتصال به دستگاه لانگندورف، جریان محلول کربس ($\text{pH} = 7.4$) محتوی گاز کاربوژن (۹۵٪ اکسیژن و ۵٪ دی اکسید کربن) با فشار ثابت و دمای ۳۷ درجه سانتیگراد برقرار شد. محلول کربس بکار رفته در این مطالعه محتوی مواد زیر (برحسب میلی مول بر لیتر) بود [۲۴ و ۱۴]: کلرید سدیم ($118/5$)، بیکرینات سدیم (۲۵)، کلرید کلسیم (۱/۷)، سولفات منیزیم (۱/۲)، پتاسیم دی هیدروژن فسفات (۱/۲)، گلوکز (۱۲) و کلرید پتاسیم (۴/۸). به دنبال سپری شدن ۲۰ دقیقه زمان تثبیت (استابیلیزاسیون)، ایسکمی ناحیه ای به مدت ۳۰ دقیقه با گره زدن موقت شریان کرونر نزولی چپ قلب القا شد و با باز نمودن گره، پرفیوژن مجدد برای ۱۲۰ دقیقه انجام گرفت [۹]. موش های صحرائی گروه کنترل در طول استابیلیزاسیون، ۳۰ دقیقه ایسکمی و ۱۲۰ دقیقه پرفیوژن مجدد محلول کربس معمولی دریافت داشتند در حالی که در گروه های تحت درمان، در کل مدت زمان I/R (۱۵۰ دقیقه)، محلول کربس حاوی غلظت های ۱/۵ و ۳ میلی مولار LC و یا غلظت های ۱/۵ و ۳ میلی مولار ALC به قلب پرفیوژن شد. با اتمام زمان پرفیوژن مجدد، نمونه ها ابتدا با محلول ۰/۲۵ درصد اوانس بلو رنگ آمیزی شدند تا نواحی تحت ایسکمی از نواحی غیر ایسکمیک و دارای پرفیوژن طبیعی تفکیک شوند. در این حالت مناطق غیر ایسکمیک رنگ آبی اوانس بلو را گرفته در حالی که مناطق ایسکمیک فاقد این رنگ می باشند. سپس نمونه ها



شکل ۱ - مقایسه اثرات مصرف غلظت های ۱/۵ و ۳ میلی مولار ال-کارنیتین و استیل ال-کارنیتین بر روی درصد اندازه انفارکت در قلب ایزوله موش صحرایی متعاقب ۳۰ دقیقه ایسکمی و ۱۲۰ دقیقه پرفیوژن مجدد. داده ها بصورت Mean±SEM بیان شده اند. ** معادل P<0.01 و *** معادل P<0.001 در مقایسه با گروه کنترل.

تفاوت آماری معنی داری نشان نداد ($t=0.365$) برای غلظتهای ۱/۵ میلی مولار و $t=0.850$ برای غلظت های ۳ میلی مولار). برای حصول اطمینان از یکنواختی القای ایسکمی ناحیه ای، حجم ناحیه در معرض خطر (Risk Zone) نیز در کلیه گروه ها با یکدیگر مقایسه گردید که در این مورد هم تفاوت آماری معنی داری مشاهده نشد (جدول ۱).

در اندازه انفارکت مشاهده شد به طوری که غلظت های ۱/۵ و ۳ میلی مولار آن اندازه انفارکت را به ترتیب به $23/8 \pm 4$ و $15/8 \pm 2/9$ درصد کاهش دادند ($P<0.001$). همچنین حجم ناحیه انفارکت نیز با پرفیوژن غلظت های فوق ALC به ترتیب به 97 ± 16 و 54 ± 10 میلی متر مکعب کاهش یافت ($P<0.001$).

علیرغم آنکه پرفیوژن کربس حاوی ALC کاهش بیشتری در اندازه انفارکت و حجم ناحیه انفارکت در قلب ایزوله موش های صحرایی ایجاد نمود ولی مقایسه آماری اثرات غلظت های یکسان آن با LC بر روی حجم ناحیه انفارکت و اندازه انفارکت

بحث

هدف مطالعه حاضر مقایسه اثرات تجویز غلظت های

گروه	تعداد موش صحرایی	حجم ناحیه در معرض خطر (mm^3)	حجم ناحیه انفارکت (mm^3)	درصد اندازه انفارکت
کنترل	۸	474 ± 39	210 ± 18	$45/6 \pm 3/4$
ال-کارنیتین (۱/۵ میلی مولار)	۶	470 ± 17	121 ± 20 **	$26 \pm 4/5$ **
ال-کارنیتین (۳ میلی مولار)	۶	463 ± 39	81 ± 15 ***	20 ± 4 ***
استیل ال-کارنیتین (۱/۵ میلی مولار)	۶	391 ± 40	97 ± 16 ***	$23/8 \pm 4$ **
استیل ال-کارنیتین (۳ میلی مولار)	۶	402 ± 64	54 ± 10 ***	$15/8 \pm 2/9$ ***

داده ها بصورت Mean±SEM بیان شده اند. ** معادل P<0.01 و *** معادل P<0.001 در مقایسه با گروه کنترل.

کلیدی در ایجاد آریتمی دارند [۶و۸]. در مطالعات حیوانی، مصرف LC موجب کاهش اتلاف فسفات های پر انرژی بدن در طی دوره های ایسکمی و کاهش نکرور بافتی و حفظ عملکرد میتو کندری ها و عملکرد مکانیکی و الکترو فیزیولوژیک قلب شده است. تجویز LC در مدل قلب ایزوله ایسکمیک سگ موجب کاهش قابل توجه در وقوع آریتمی های بطنی احتمالا ناشی از کاهش منطقه نکروتیک قلب شده است [۱۶]. در یک مطالعه بالینی تجویز خوراکی روزانه ۲ گرم LC به مدت ۲۸ روز موجب کاهش وقوع آریتمی ها و کاهش نارسائی احتقانی قلب در بیماران مبتلا به انفارکتوس حاد میوکارد گردید [۱۹]. مطالعات قبلی نشان داده اند که تجویز ALC هم اثرات محافظتی مناسبی در شرایط ایسکمی مغزی به وجود می آورد [۲۸].

Cui و همکارانش هم نشان دادند که چنانچه قبل از ایجاد ایسکمی گلوبال، غلظت ۵ میلی مولار ALC و LC به مدت کوتاهی پرفیوژن شود منجر به کاهش اندازه انفارکت و مهار مرگ سلولی می گردد [۸]. با وجود تفاوت های متدولوژیک در نوع ایسکمی، مدت زمان ایسکمی و پرفیوژن مجدد، مدت زمان تجویز داروها و همچنین متفاوت بودن غلظت های بکاررفته از LC و ALC، نتایج حاصل از مطالعه حاضر در حالت کلی با یافته های مقاله قبلی در مورد اثرات آن ها بر روی اندازه انفارکت در شرایط ایسکمی کوتاه مدت مطابقت دارد. همچنین یافته های حاصل از مطالعه حاضر با نتایج قبلی ما که در طی آن LC به عنوان یک عامل فارماکولوژیک پست کاندیشنینگ اثرات محافظت قلبی بر علیه آسیب های ناشی از I/R به صورت کاهش اندازه انفارکت نشان داده بود نیز همخوانی دارد [۲۳]. مع الوصف با وجود شباهت های کلی در کیفیت اثرات ضد انفارکت LC و ALC در این مطالعات، باید توجه داشت که در مطالعه انجام شده بوسیله Cui و همکارانش بجز غلظت ۵ میلی مولار هیچکدام از غلظت های پائین تر قادر به کاهش معنی دار اندازه انفارکت نشدند و از طرفی شدت کاهش درصد انفارکت و میزان معنی داری آن در مقایسه با تجویز LC و ALC با پروتوکل بکار رفته در مطالعه حاضر کمتر است. به نظر می رسد که تجویز نسبتا طولانی تر داروهای فوق در مطالعه حاضر می تواند موثرتر بودن اثرات محافظتی آن در مقایسه با مطالعه قبلی را توجیه کند. همچنین باید توجه داشت

یکسان LC و ALC بر روی اندازه انفارکت و حجم ناحیه انفارکت متعاقب پدیده I/R در قلب ایزوله موش های صحرایی بود.

نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که LC و ALC هر دو قادرند که کاهش کاملا معنی داری در اندازه انفارکت قلب ایزوله موش های صحرایی گروه های درمان شده در مقایسه با گروه کنترل ایجاد کنند. اندازه انفارکت با غلظت های ۱/۵ و ۳ میلی مولار LC به ترتیب ۴۳ و ۵۶ درصد در مقایسه با گروه کنترل کم شد و ALC نیز با همان غلظت ها به ترتیب ۴۸ و ۶۵ درصد اندازه انفارکت را کاهش داد. علاوه بر آن، تجویز LC و ALC در طول ۳۰ دقیقه ایسکمی و ۱۲۰ پرفیوژن مجدد متعاقب آن موجب کاهش قابل توجه حجم ناحیه انفارکت گردید. هر چند که مقدار عددی کاهش اندازه انفارکت و حجم ناحیه انفارکت بوسیله ALC بیشتر از LC بود ولی اثرات آن ها در این موارد فاقد تفاوت آماری معنی دار بود و هر دو دارو بصورت نسبتا یکسان اثرات محافظتی خود را بر علیه آسیب های قلبی متعاقب I/R نشان دادند. از آنجائی که این دو ماده به صورت بیولوژیک هم در بدن موجود بوده و با واکنش آنزیمی به همدیگر قابل تبدیل می باشند [۲] لذا در حالت کلی انتظار ایجاد اثرات مشابه هم آن ها (از نظر کیفی، نه کمی) به صورت دارو دور از ذهن نیست. مطالعات نشان داده اند که در انسان از نظر فارماکوکینتیکی ALC فراهمی زیستی و جذب گوارش بیشتری در مقایسه با LC دارد [۱۳]. یافته های دیگری نیز حاکی از نفوذپذیری بالاتر ALC به داخل میتوکندری ها در مقایسه با LC می باشد [۸] که احتمالا همین امر می تواند توجیه کننده اثرات محافظت قلبی مشاهده شده نسبتا بیشتر آن در مقایسه با LC باشد (جدول ۱).

Yamada و همکارانش نشان دادند که مولکول های Long Chain Acyl-Carnitine (LCAC) و Acyl-CoA در طی ایسکمی تجمع یافته [۳۲] و به غشای اجزای داخل سیتوزول نظیر رتیکیلوم سارکوپلاسمیک متصل می شوند [۳۱]. این امر منجر به افزایش غلظت یون های کلسیم و سدیم داخل سلولی شده و متعاقبا اختلالات انقباضی و الکتروفیزیولوژیک میو کارد بوجود می آید [۸]. همچنین مولکول های مذکور در وقوع مرگ ناگهانی ناشی از I/R نقش دارند. عقیده بر این است که مولکول های LCAC نقش

در سلول های میوکارد در طی ایسکمی می گردد که خود در بازیابی سریع تر عملکرد قلب ایسکمیک در زمان پرفیوژن مجدد کمک کننده است [۶]. افزایش خون رسانی به بافت ها با گشاد کردن عروق آنها، مهار اثرات مضر رادیکال های آزاد اکسیژن که در طی پرفیوژن مجدد آزاد می گردند [۲۰ و ۱۶ و ۶] و مقاوم سازی سلول های قلبی در برابر آسیب های I/R (با تثبیت غشای سلول های قلب) نیز به آن ها نسبت داده شده است [۲۶ و ۲۵ و ۲۰ و ۱۶ و ۵]. شاید مجموعه ای از مکانیسم های فوق در ایجاد اثرات محافظت قلبی آن ها نقش داشته باشند.

در مجموع، نتایج حاصل از این مطالعه وجود اثرات محافظتی تجویز LC و ALC به صورت کاهش اندازه انفارکت و حجم ناحیه انفارکت را نشان داد بدون آن که تفاوت آماری محسوس و معنی داری در این اثرات با یکدیگر داشته باشند. از میان مکانیسم های پیشنهادی برای این اثرات، کاهش تولید متابولیت های سمی اسیدهای چرب بویژه LCAC در شرایط ایسکمی، افزایش دادن اکسیداسیون گلوکز در زمان پرفیوژن مجدد و متعاقباً "کاهش تجمع لاکتات و یون های H^+ و در نتیجه مهار اسیدوز در سلولهای میوکارد در طی ایسکمی و مهار اثرات مضر رادیکال های آزاد اکسیژن که در طی پرفیوژن مجدد آزاد می گردند بیشتر مورد توجه اند. انجام آزمایش های تکمیلی می تواند به شناسائی هر چه بهتر اثرات این داروها و مکانیسم های محافظتی مربوطه کمک نماید.

سپاسگزاری

بدین وسیله از همکاری معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تبریز در تأمین هزینه های مالی اجرای این پژوهش (کد طرح: ۸۹/۳/ ۱۱) تقدیر و تشکر می نماید.

که در ایسکمی گلوبال عملاً هیچ ماده دارویی در زمان ایسکمی وارد قلب نمی شود ولی در ایسکمی ناحیه ای بخشی از مسیر پرفیوژن قلب همچنان به طور نسبی باز بوده و محلول کربس در آن جریان دارد و لذا نوع ایسکمی هم در ایجاد اثرات متفاوت داروها در مطالعات فوق الذکر نقش دارد.

هر چند که تاکنون علت یا علل قطعی اثرات محافظت قلبی LC و ALC معلوم نشده است ولی علاوه بر آنچه بیان شد، مکانیسم های متعدد دیگری نیز پیشنهاد شده اند که برخی از آنها شامل موارد ذیل هستند:

تجویز LC و ALC با افزایش انتقال اسیدهای چرب بدخل میتوکندری ها و تحریک بتا اکسیداسیون آنها در زمان ایسکمی موجب کاهش تجمع متابولیت های سمی اسیدهای چرب در میتوکندری ها (بویژه مولکول های LCAC و Acyl-CoA) و حتی انتقال رو به خارج این مواد از میتوکندری ها می شود. این امر خود منجر به ایجاد یک اثر محافظتی بر علیه فعالیت شبه دترجنتی مولکول های LCAC بر روی غشای میتوکندری ها و در نتیجه حفظ عملکرد طبیعی آنها در متابولیسم اسیدهای چرب و کاهش آریتمی ها و احتمالاً سایر اثرات مضر I/R می شود [۲۰ و ۱۶ و ۱۰ و ۷ و ۴]. کاهش تجمع متابولیت های مذکور همچنین می تواند از طریق تنظیم آزادی یون های کلسیم از رتیکولوم سارکوپلاسمیک از بروز اختلالات انقباضی و الکتروفیزیولوژیک میو کارد ممانعت کند [۱۶ و ۸ و ۶]. همچنین افزایش دادن اکسیداسیون گلوکز در زمان پرفیوژن مجدد و متعاقباً "مهار انتقال اسیدهای چرب به داخل میتوکندری ها برعکس زمان ایسکمی موجب افزایش تولید ATP و در نتیجه افزایش قدرت انقباضی و کمپلیانس قلب و کاهش ناحیه نکروتیک می گردد [۱۶ و ۱۰]. از طرف دیگر افزایش اکسیداسیون گلوکز توسط آنها موجب کاهش تجمع لاکتات و یون H^+ و در نتیجه مهار اسیدوز داخل سلولی

References

- [1] Abdul HM, Calabrese V, Calvani M, Butterfield DA, Acetyl-L-carnitine-induced up-regulation of heat shock proteins protects cortical neurons against amyloid-beta peptide 1-42-mediated oxidative stress and neurotoxicity: Implications for Alzheimer's disease. *J Neurosci Res* 84 (2006) 398-408.
- [2] Arrigo A, Acetyl-L-carnitine. *Alt Med Rev* 4 (1999) 438-441.
- [3] Beal MF, Bioenergetic approaches for neuroprotection in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 53 (2003) S39-S48.

- [4] Bremer J, The role of carnitine in intracellular metabolism. *J Clin Chem Clin Biochem* 28 (1990) 297-301.
- [5] Broderick TL, Quinney HA, Lopaschuk GD, Carnitine stimulation of glucose oxidation in the fatty acid perfused isolated working rat heart. *J Biol Chem* 267 (1992) 3758-3762.
- [6] Calvani M, Reda E, Arrigoni-Martelli E, Regulation by carnitine of myocardial fatty acid and carbohydrate metabolism under normal and pathological condition. *Basic Res Cardiol* 95 (2000) 75-83.
- [7] Colucci WJ, Gandour RD. *Carnitine acyltransferase: a review of its biology, enzymology and bioorganic chemistry* Bioorg Chem 16 (1988) 307-334.
- [8] Cui J, Das K D, Bertelli A, Tosaki A, Effects of L-carnitine and its derivatives on postischemic cardiac function, ventricular fibrillation and necrotic and apoptotic cardiomyocyte death in isolated rat hearts. *Mol Cell Biochem* 254 (2003) 227-234.
- [9] De Jonge R, Out M, Maas JW, De Jong WJ, Preconditioning of rat hearts by adenosine A1 or A3 receptor activation. *Eur J Pharmacol* 441 (2002) 165-172.
- [10] Fujisawa S, Kobayashi A, Hironaka Y, Yamazaki N, Effects of L-Carnitine on the cellular distribution of carnitine and its acyl derivatives in the ischemic heart. *Japan Heart J* 33 (1992) 693-705.
- [11] Furlong HJ, Acetyl-L-Carnitine: Metabolism and Applications in Clinical Practice. *Altern Med Rev* 1 (1996) 85-93.
- [12] Goa KL, Brogden RN, L-carnitine, a preliminary review of its pharmacokinetics, and its therapeutic use in ischaemic cardiac Disease and primary and secondary carnitine deficiencies in relationship to its role in fatty acid metabolism. *Drugs* 34 (1987) 1-24.
- [13] Gross CJ, Henderson LM, Savaiano DA, Uptake of L-carnitine, D-carnitine and acetyl-L-carnitine by isolated guinea-pig enterocytes. *Biochim Biophys Acta* 886 (1986) 425-433.
- [14] Hausenloy JD, Maddock LH, Baxter FG, Yellon MD, Inhibiting mitochondrial permeability transition pore opening: a new paradigm for myocardial preconditioning. *Cardiovasc Res* 55 (2002) 534-543.
- [15] Inglis S, Stewart S, Metabolic therapeutics in angina pectoris: History revisited with perhexiline. *Eur J Cardiovasc Nurs* 5 (2006) 175-184.
- [16] Lango R, Smolenski RT, Narkiewicz M, Suchorzewska J, Lysiak-Szydłowska W, Influence of L-carnitine and its derivatives on myocardial metabolism and function in ischemic heart disease and during cardiopulmonary bypass. *Cardiovasc Res* 51 (2001) 21-29.
- [17] Lopaschuk GD, Alterations in Fatty Acid Oxidation During Reperfusion of the Heart After Myocardial Ischemia. *Am J Cardiol* 80 (1997) 11A-16A.
- [18] Lopaschuk GD, Treating Ischemic Heart Disease by Pharmacologically Improving Cardiac Energy Metabolism. *Am J Cardiol* 82 (1998) 14K-17K.
- [19] Maher JT, L-Carnitine, *Natural Healing Track* (2001) 1-7.
- [20] Malaguarnera M, Gargante MP, Cristaldi E, Vacante M, Risino C, Cammalleri L, Pennisi G, Rampello L, Acetyl-L-Carnitine Treatment in Minimal Hepatic Encephalopathy. *Dig Dis Sci* 53 (2008) 3018-3025.
- [21] Martindale, *The Extra Pharmacopoeia, Carnitine*. Pharmaceutical Press, London & Chicago, 2002, 1356.
- [22] Morin D, Hauet T, Spedding M, Tillement JP, Mitochondria as target for antiischemic drugs. *Adv Drug Deliv Rev* 49 (2001) 151-174.
- [23] Najafi M, Garjani A, Eteraf Oskouei T, Study of ischemic and pharmacologic postconditioning effects on infarct size in the ischemic reperfused isolated heart. *Pharm Sci J* (2007) 23-28.
- [24] Najafi M, Gharakhani A, Ghavemi H, Eteraf Oskouei T, Protective effects of natural honey application during ischemia and reperfusion on infarct size in ischemic heart. *J Physiol Pharmacol* 11 (2007) 238-243.
- [25] Neely JR, Morgan HE, Relationship between carbohydrate and lipid metabolism and the energy balance of heart muscle. *Ann Rev Physiol* 36 (1974) 413-454.
- [26] Pande SV, Blanchaer MC, Reversible inhibition of mitochondrial adenosine diphosphate phosphorylation by long chain acyl coenzyme A esters. *J Biol Chem* 246 (1971) 402-411.
- [27] Salvioli G, Neri M, L-acetylcarnitine treatment of mental decline in the elderly. *Drugs Exp Clin Res* 20 (1994) 169-176.
- [28] Santana AZ, Solenski NJ, Rosenthal RE, Fiskum G, Mechanisms of ischemic neuroprotection by acetyl-L-carnitine. *Ann N Y Acad Sci* 1053 (2005) 153-161.

- [29] Suleiman MS, Halestrap AP, Griffiths EJ, Mitochondria: a target for myocardial protection. *Pharmacol Ther* 89 (2001) 29-46.
- [30] Wilson AD, Hart A, Brännström T, Wiberg M, Terenghi G, Delayed acetyl-L-carnitine administration and its effect on sensory neuronal rescue after peripheral nerve injury. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 60 (2007) 114-118.
- [31] Wu J, McHowat J, Saffitz JE, Yamada KA, Corr PB, Inhibition of gap junctional conductance by long chain acylcarnitines and their preferential accumulation in junctional sarcolemma during hypoxia. *Circ Res* 72 (1993) 879-889.
- [32] Yamada K A, Kanter EM, Newatia A, Long-chain acylcarnitine induces Ca^{2+} efflux from the sarcoplasmic reticulum. *J Cardiovasc Pharmacol* 36 (2001) 14-21.
- [33] Zacharowski K, Blackburn B, Thiernemann C, Ranolazine, a partial fatty acid oxidation inhibitor, reduces myocardial infarct size and cardiac troponin T release in the rat. *Eur J Pharmacol* 418 (2001) 105-110.